

* Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC-a

VIŠEPLODOVE TRUDNOĆE NAKON IZVANTJELESNE OPLODNJE MULTIPLE PREGNANCIES AFTER IN VITRO FERTILIZATION

*Miro Kasum**

Pregled

Ključne riječi: višeplođove trudnoće, izvantjelesna oplodnja, ishod trudnoće, redukcija fetusa

SAŽETAK. Rano nakon primjene indukcije ovulacije, kod izvantjelesne oplodnje, osim češćeg zanošenja uslijedila je veća učestalost multiplih trudnoća, naročito onih višeg reda (>3). Od 1980.–1997. godine porasla je učestalost porođenih dvojaka za 52%, a trudnoća višeg reda za čak 404%. Prema podacima iz 2004. godine u Europi je ukupna stopa zanošenja po aspiraciji i transferu bila 24,7% vs. 28,4%, uz stopu pojedinačno rođenih 73,6% i višeplođnih 26,4%, od čega je na blizance otpadalo 24,4%, na trojke 3%, a na četvorke 0,04%. Većina je multiplih trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje multizigotna, premda je i učestalost monozigotnih u porastu od 0,4% na 1% do 5%, najčešće u stadiju blastociste i kod mikromanipulacijskih postupaka na zamecima. Kod svih trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje češće su fetalne, materne i neonatalne komplikacije, što je izraženije kod višeplođovih trudnoća koje su sklonije prijevremenim porođima. Neonatalne komplikacije su uglavnom rezultat preranog rađanja, a očituju se hipotrofijom djeteta, povišenim morbiditetom i mortalitetom te kasnim neurološkim posljedicama. Da bi se izbjegle nepoželjne nuspojave, kod postupka izvantjelesne oplodnje treba indukcijom ovulacije postići zadovoljavajuću stopu zanošenja, a preventivnim mjerama spriječiti višeplođove trudnoće, dok u slučaju neuspjeha treba reducirati prebrojne ili nepravilne trudnoće.

Review

Key words: multiple pregnancies, in vitro fertilization, outcome of pregnancy, fetal reduction

SUMMARY. Since the first pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) over a million pregnancies have been achieved worldwide by IVF and its modifications. On a per-cycle basis, the results of IVF are similar to the fecundability of natural conception cycles in the general population. The cumulative success rate is higher when IVF is attempted on a repetitive basis. Pregnancy rates have consistently improved over time. By 2002, the delivery rate per retrieval was 32%. However, the incidence of twins and high order multiple pregnancies (ie. triplets or more) has risen over the past two decades. From 1980 to 1997, the annual number of live born babies from twin gestations rose 52%, while the number of high order gestations increased 404%. This rise was mainly due to increased use of fertility drugs for ovulation induction, superovulation, and IVF. In the USA, 1997 data showed that approximately 18% of high order gestations were spontaneous, 38% due to ovulation induction procedures, and 43% attributable to IVF. Compared to natural ovulation and conception, IVF increases the chance of having twins 20-fold and triplets/quadruplets 400%. Often, infertility patients consider the birth of twins acceptable, or even desirable, since it results in an family increase after years of infertility. A number of studies have reported an increase in the adverse perinatal outcome of pregnancies obtained with IVF-ET. Multiple gestations are at increased risk of fetal, neonatal, and maternal complications, as well as complete pregnancy loss, when compared to singleton pregnancies. Neonatal complications are primarily the result of preterm delivery. Several strategies attempting to control the frequency of high order multiples have been implemented. The overriding aim of these strategies is to transfer fewer embryos of higher quality to maximize the pregnancy rate and to minimize the risk of high order multiple gestation. National legislation in several European countries has proven to be more effective in reducing the high order pregnancy rate than practice guidelines in the USA. Maternal age is important because women under age 35 achieved excellent birth and multiple gestation rates with transfer of two embryos, while women over 35 years of age required transfer of three embryos to achieve similar results. The ability to select only the highest quality embryos would allow transfer of fewer of them achieving acceptable birth rates. Day 5 transfer (blastocyst stage) of only one or two blastocysts need to be transferred to maintain overall success rates while decreasing the high order multiple pregnancy rate. Utilization of single embryo transfer will likely increase as method of predicting embryo viability and to reduce high order pregnancy mounts. Strategies to reduce the high order multiple gestation rate start from ovulation induction including close monitoring of follicle development, a strict cycle cancellation policy and aspiration of supernumerary follicles. After multifetal pregnancy reduction, pregnancies with three or less fetuses have fewer pregnancy losses, increased gestational age, and higher weight. Selective termination has been established as a safe and effective means for termination of one or two abnormal fetuses.

Uvod

Prvu trudnoću postupkom izvantjelesne oplodnje koja je nastala u jajovodu postigli su Steptoe i Edwards¹

1976., a porod prvog djeteta nakon in vitro fertilizacije (IVF) omogućili su 1978. godine.² Kod postupka su aspirirali jednu zrelu jajnu stanicu u prirodnom ciklusu i ako bi nakon IVF došlo do oplodnje, tada bi dva dana

kasnije bio transfer embrija (ET). Smatralo se da je indukcija ovulacije nepoželjna jer narušava endokrinološku ravnotežu nužnu za uspostavljanje normalne trudnoće. Slične početne uspjehe u postizanju trudnoće nakon IVF u prirodnom ciklusu potvrdili su Lopata et al.³ 1980. godine. Ipak, unatoč početnih uspjeha IVF u prirodnom ciklusu, ubrzo su otkrivene prednosti postupka u induciranom ciklusu, koje uključuju veći broj folikula, oocita i zametaka te više stope trudnoće. Osim toga, zbog češćih višepłodovih trudnoća postoji mogućnost kompletiranja potomstva u jednom pokušaju liječenja. Osim toga što pri induciranom ciklusima oba ovarija ne moraju biti dostupna za aspiraciju, dodatna je prednost što se višak zametaka može krioprezervirati te odgoditi ET za kasnije, čime se otklanja potreba za ponavljanjem aspiracije. Ipak, nedostatak je kod stimuliranih ciklusa što je kod višestruke folikulogeneze složenija interpretacija razine hormona koja varira s brojem i veličinom folikula, a osim toga ultrazvučni nadzor folikulogeneze je obavezan. Uz to, smatra se da se poticanjem ovulacije narušava fiziološka hormonska homeostaza, češća je lutealna insuficijencija nego u prirodnom ciklusu te nastanak folikula razne veličine i stupnja razvoja, što može biti povezano s nepravilnim oocitama. I na kraju, višestruka folikulogeneza češće je popraćena s rizikom nastanka sindroma ovarijske stimulacije (OHSS) i multiplih trudnoća. Zbog svojih prednosti i unatoč popratnih nedostataka postupak izvantjelesne oplodnje u stimuliranim ciklusima je već preko dva desetljeća uglavnom općenito prihvaćen.⁴

Ishod trudnoće

Od prvih trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje do danas uspjelo je širom svijeta pomoću raznih metoda potpomognute oplodnje (MPO) postići preko milijun trudnoća, od čega najviše otpada na IVF, a znatno manje na GIFT (gamete intrafallopian transfer) i ZIFT (zygote intrafallopian transfer). Tako prema podacima iz SAD oko 1% svih poroda i oko 14% svih multiplih trudnoća, a u Danskoj čak 5% novorođenih začeto je nekom od MPO.⁵

Stopa zanošenja po jednom ciklusu u IVF postupku slična je fekundabilnosti u prirodnom ciklusu u općoj populaciji i kreće se oko 25%. Na trudnoću nakon IVF utječu brojni čimbenici, a najvažniji od njih je dob ženskog partnera. Analiza životnih tablica pokazuje da je stopa zanošenja relativno stalna u najmanje 6 ciklusa, tako da je kumulativna uspješnost zanošenja viša nakon ponavljanja IVF postupka. Nakon niza godina, uz nove spoznaje i više iskustva, vremenom je došlo do poboljšanja, tako da je u SAD u 2000. godine stopa poroda dosegla 32,6% po jednom IVF pokušaju.⁶

Supklinički pobačaji su relativno česti u svim trudnoćama nakon MPO slično kao i u spontanom ciklusima. Rjeđi su kod jednopłodnih trudnoća (26%), a znatno češći kod multiplih trudnoća, počevši od dvojaka (35%–36%), trojaka (53%–59%) i četvoraka (47%–65%).^{7–9}

Spontani pobačaji nakon IVF javljaju se s učestalošću sličnoj općoj populaciji (15%), a kao i stopa zanošenja

izražena je ovisnost o dobi ženskog partnera. To se odnosi na slučajeve svježeg ET, a kod zametaka nakon krioprezervacije za očekivati je nešto veću učestalost pobačaja.¹⁰

Heterotopične trudnoće se češće javljaju u svezi s IVF-ET (0,7%–2,9%), nego kod prirodnih trudnoća (1:30000), što se povezuje s prijenosom više zametaka u kombinaciji s upalnim oštećenjima jajovoda.¹¹

Multiple trudnoće, koje uključuju dvojke i multiple trudnoće višeg reda (trojci i više), već preko dva desetljeća redovito su znatno češće nakon primjene indukcije ovulacije i prijenosa više zametaka, uz bolje zanošenje u IVF postupku. Prema podacima četirigodišnjeg izvješća ESHRE (Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju) iz 2000. godine uz ukupnu stopu zanošenja nakon IVF po aspiraciji i transferu (24,7% vs. 28,4%), bilo je 73,6% pojedinačno novorođenih i 26,4% višepłodnih, od čega 24,4% blizanaca i 3% trojaka.¹² Od 1980. do 1997. godine viša je učestalost živorođenih dvojaka za 52%, dok je istodobno broj djece iz trudnoća višeg reda porastao čak za 404%.¹³ Tako značajan porast novorođenih iz višepłodovih trudnoća uglavnom je pripisivan utjecaju lijekova za indukciju ovulacije i postupku izvantjelesne oplodnje *per se*.¹⁴ Prema podacima iz SAD 1997. godine od multiplih trudnoća višeg reda zanijelo ih je spontano tek oko 18%, nakon indukcije ovulacije 38%, a čak 43% nakon IVF.¹⁵

Smatra se da IVF postupak *per se* u odnosu na spontane trudnoće povisuje učestalost dvojaka 20 puta, a trojaka i četvoraka za čak 400 puta.¹⁶ Premda je većina multiplih trudnoća nakon IVF multizigotna, jer nastaju iz više embrija, učestalost je monozigotnih multiplih trudnoća također u porastu, od 0,4% na 1–5%, u odnosu na 1/330 spontanijih trudnoća.¹⁷ Monozigotne multiple trudnoće češće se povezuju sa spontanijim pobačajima, strukturalnim kongenitalnim anomalijama, disproporcijom rasta i sindromom međusobne transfuzije dvojaka. Viša zastupljenost monozigotnih multiplih trudnoća pripisuje se mikromanipulacijskim tehnikama na zamecima, kao što je potpomognuto izlijevanje i medijima za blastociste.¹⁸ Ipak, čini se da najnovije poboljšanje kvalitete medija za blastociste smanjuje učestalost monozigotnih multiplih trudnoća.¹⁹ Osim navedenih čimbenika izostanak plaćanja IVF postupka od strane zdravstvenog osiguranja uočeno je, kao dodatni rizičan faktor u nastanku multiplih trudnoća. Naime, u tim slučajevima nastoji se intenzivnijom stimulacijom ovulacije postići trudnoću u što manje ciklusa, da bi se dobilo što više folikula, jajnih stanica i zametaka, čime se postiže bolje zanošenje po ciklusu, ali i veća učestalost višepłodovih trudnoća višeg reda.²⁰ I konačno, neplodni parovi vrlo često smatraju rođenje dvojaka prihvatljivim ili čak poželjnim, jer se tako brže ispunjava cilj kompletiranja obitelji.²¹

Perinatalne komplikacije u trudnoćama nakon IVF od strane majke i djeteta znatno su češće nego kod prirodnog zanošenja, zbog fetalnih, maternalnih i neonatalnih

komplikacija. Neonatalne komplikacije su primarno rezultat prijevremenih poroda, a neonatalni ishod je sličan za jednostruke ili multiple trudnoće prilagođeno prema dobi trudnoće. Ipak, stvarni neonatalni ishod trudnoće nije isti, jer je prosječna dosegnuta gestacijska dob u tjednima za jednoplođove, dvoplođove, troplođove i četveroplođove trudnoće različita (39 vs. 36. vs. 33 vs. 31). U posljedice prijevremenog rađanja spadaju djeca niske (<2500 g) ili vrlo niske porodne težine (<1500 g), respiratorne i gastrointestinalne smetnje, povišen perinatalni morbiditet i mortalitet i neurološka oštećenja.¹⁵ Navedene komplikacije prema brojnim studijama najizraženije su kod jednoplođovih trudnoća nakon IVF jer je znatno veća učestalost djece s niskom porodnom težinom i prijevremeno rođenih (6,5% vs. 6,6%) u odnosu na opću populaciju kod jednoplođovih (2,5% vs. 4,7%).^{22,23} Za razliku od jednoplođovih trudnoća nakon IVF, gdje postoji opća suglasnost o većoj zastupljenosti perinatalnih komplikacija u odnosu na trudnoće u općoj populaciji, u blizanačkih trudnoća ta je razlika slična, obrnuta ili je nema.^{24–26} Prema jednom istraživanju u dvojaka je, u odnosu na jednoplođove trudnoće nakon IVF, nađena veća učestalost djece prijevremeno rođene i s niskom porodnom težinom.²⁴ Uspoređujući perinatalni ishod kod blizanačkih trudnoća nakon IVF, indukcije ovulacije i spontanog začeća drugi ne uočavaju značajnije razlike.²⁵ Nasuprot njima, neki nalaze kod blizanačkih trudnoća nakon prirodnog začeća veću učestalost prijevremeno rođene djece s niskom porodnom težinom, u odnosu na dvojke nakon poticanja ovulacije ili IVF.²⁶ Patohistološkom analizom posteljice blizanaca nakon indukcije ovulacije i IVF utvrđen je viši omjer dikorionskog i monokorionskog tkiva (95/5), u odnosu na niži omjer kod spontano začetih dvojaka (54/46). Poznato je da se kod dikorionskih dvojaka vrlo rijetko opaža sindrom transfuzije jednog u drugog dvojaka, a kod monokorionskih dvojaka se javlja u oko 15%–30% slučajeva. Stoga se tijekom prirodne blizanačke trudnoće, koja sadrži više monokorionskog tkiva, češće u placenti javlja poremećaj cirkulacije dvojaka, što se odražava smanjenom težinom djeteta i prijevremenim porodom.^{26,27} Kako su multiple trudnoće višeg reda nakon IVF rijetke, teško je analizirati perinatalni ishod na većoj populaciji, a kako su još rjeđe spontane trudnoće trigemina praktično je nemoguće formirati kontrolnu skupinu. Takve višeplođove trudnoće spominju se obično u manjim serijama, a popraćene su nepovoljnim perinatalnim ishodom uz mortalitet do 81,9%.²⁸ U potencijalno rizične faktore za perinatalni ishod u IVF trudnoćama navode se lijekovi za poticanje ovulacije (više žutih tijela), liječena ili neliječena neplodnost *per se*, maternalna dob (>35 g), pobačaji, paritet, pretjerana anksioznost (»premijska trudnoća«) i socijalno-ekonomski status.

Trudnoće nakon IVF, osobito ako su višestruke, zahtijevaju intenzivniji ambulantni i po potrebi hospitalni nadzor, naročito pred porod, uz češće intervencije i višu učestalost primjene carskog reza u odnosu na spontane trudnoće (11,4% vs. 6,7%).²⁹ Iako po neurološkom raz-

voju djeca začeta uz IVF ne odstupaju od prirodno začete djece i premda IVF *per se* ne predstavlja nezavisan rizični faktor, ipak viša učestalost dvojaka i prerano rođene djece s niskom porodnom težinom predstavljaju najvažnije rizične čimbenike u nastanku neuroloških posljedica (cerebralna paraliza, mentalna retardacija, mentalni i psihomotorni poremećaji razvoja).^{30,31} Učestalost kongenitalnih anomalija kod djece začete IVF ranije je naglašavana ili pak negirana, što se ponavlja i danas. Novija meta-analiza, premda opterećena metodološkim problemima, standardizacijom klasifikacije i malim brojem trudnoća, ne nalazi višu učestalost.³² Nasuprot tome, iako slično istraživanje nalazi dvostruko veću učestalost kongenitalnih nepravilnosti uz IVF (9%), u odnosu na prirodno začetu djecu (4,2%), bolesnice se nakon IVF ne trebaju obeshrabrati jer su ovakve nepravilnosti iznimno rijetke s niskim apsolutnim rizikom.³³

Premda je u trudnoćama nakon IVF povišen rizik opstetričkih komplikacija, kao što su placenta previja i abrupcija, gestacijski dijabetes, hidramnios, preeklampsija, porodi carskim rezom i postpartalna krvarenja, apsolutni rizik nije visok i u većini slučajeva ishod trudnoće je povoljan.³⁴ Zbog povišenih maternalnih i perinatalnih rizika u trudnoćama nakon IVF svi parovi podvrgnuti takvom liječenju trebaju se detaljno upoznati s mogućim opasnostima, a nastupom trudnoće potrebno je uključiti intenzivnu prenatalnu skrb.³⁵ Kako su sve trudnoće nakon IVF popraćene većom učestalošću fetalnih, maternalnih i neonatalnih komplikacija, to zahtijeva dodatno liječenje i izdatke. Kako tome doprinose najviše multiple trudnoće višeg reda s popratnim prijevremenim porodima, to predstavlja najveći problem IVF. Za rješavanje problema trebalo bi smanjiti broj višestrukih trudnoća na rađanje dvojaka, što se često smatra još uvijek prihvatljivim, ili na rađanje jednog djeteta što predstavlja idealni ishod IVF. Redukcija višeplođovih trudnoća danas se uspješno provodi pomoću nekoliko preventivnih metoda i vrsta liječenja, što rezultira poboljšanim perinatalnim ishodom.

Prevenција

Smanjenje broja zametaka pri ET nakon IVF uvedeno je sa ciljem postizanja dovoljne stope zanošenja uz istodobno smanjenje multiplih trudnoća višega reda. U 8. godišnjem izvješću ESHRE iz registara 29 europskih zemalja, analizirani su rezultati za razdoblje od 1997. do 2004. godine. Prema podacima iz 2000. najčešći su ET s dva zametka (54,8%), zatim tri (26,9%), pa s jednim (13,7%), a najrjeđi sa četiri embrija (4,7%), što je rezultiralo stopom od 75,5% pojedinačno živorođenih, 23,2% dvojaka i 1,3% trojaka. U šest europskih zemalja učestalost prijenosa jednog zametka bila je viša od 26%, od kojih su najčešće Finska (47%), Belgija (49%) i Švedska (67%), dok se u ostalim zemljama pri ET češće prenose dva do tri zametka. Uz stalni trend prijenosa manjeg broja zametaka pri ET, primjenjujući najčešće dva ili jedan zametak, uspjelo je trajno smanjiti prosječnu

stopu multiplih trudnoća od 26,9% u 2000. godini, na 25,5% u 2001., na 24,5% u 2002., na 23,1% u 2003. i na 22,7% u 2004. godini. Štoviše, unatoč smanjenja broja embrija kod ET stopa trudnoća je ipak neznatno porasla od 29,6% (2003.) na 30,1% (2004.). Tijekom istog osmogodišnjeg razdoblja najznačajniji su podaci o smanjenoj učestalosti trojaka, koja se kretala od 3,6% u 1997., 2,3% u 1998. i 1999., 1,9% u 2000., 1,5% u 2001., 1,3% u 2002., 1,1% u 2003. te 1% u 2004. godini.³⁶ Sličan trend odrazio se u Švedskoj smanjenjem broja transferiranih zametaka s tri na dva, što je rezultiralo padom poroda blizanaca od 29% u 1991. na 18,5% u 2001. godini, smanjenjem prijevremenih poroda za 70% i povoljnijim neonatalnim ishodom.³⁷ Za razliku od nacionalne regulacije o smanjenju broja zametaka pri transferu u nekoliko europskih država, u SAD je Američko društvo za reproduktivnu medicinu (ASRM) 1998. i 2004. godine izdalo smjernice koje se nisu pokazale tako uspješnim kao u Europi. Kako je učestalost multiplih trudnoća do 1997. godine bila 35,4%, od tada se prosječan broj transferiranih zametaka počeo smanjivati od 3,8 na 3,1 u 2001. godini, što je rezultiralo nižom stopom multiplih trudnoća višega reda od 11,4% na 7,4%, istodobno bez pada blizanaca.³⁸

Osim ET važnost maternalne dobi smatra se važnim čimbenikom, jer se prijenosom dva zametka u žena mlađih od 35 godina, a tri embrija u starijih od te dobi, u obje skupine postižu zadovoljavajuće stope rađanja i multiplih trudnoća.³⁹ Veći broj oplođenih oocita (>4) daje veću mogućnost izbora manjeg broja (do 2) kvalitetnijih embrija, čime se smanjuje mogućnost nastanka multiplih trudnoće višega reda uz prihvatljive stope rađanja.⁴⁰ Morfološko određivanje kumulativnoga embrijskog indeksa, koje obuhvaća broj stanica, fragmentaciju i simetričnost zametka, korisno je pri odabiru najkvalitetnijih embrija za implantaciju, a smanjuje potrebu za prijenosom više zametaka, koji bi mogli dovesti do multiplih trudnoća.⁴¹ Kod starijih bolesnica s visokim rizikom za aneuploidiju, s ponavljanim neuspješnim pokušajima IVF i sa spontanom pobačajima, preimplantacijska genetska dijagnoza omogućava izbor kromosomski normalnih zametaka, pospješujući implantaciju.⁴² Odgađanjem i općim prihvaćanjem izvođenja ET s drugog na treći dan nakon aspiracije, rezultiralo je višom uspješnošću ET s manje zametaka i konačno s manje multiplih trudnoća.⁴³ U odabranih bolesnica s dobrom prognozom (mlađe od 36 godina, kvalitetni zamci trećega dana), kultiviranjem jednog ili dva zametka do stadija blastociste i odgađanjem ET do petoga dana, smanjuje se rizik multiplih trudnoća višega reda bez ometanja postojeće visoke stope zanošenja.⁴⁴ Kod takvog postupka isključena je mogućnost nastanka trojaka, osim u slučajevima kada se blastocista podijeli formirajući monozigotne blizance. Učestalost monozigotnog umnožavanja je viša u stadiju blastociste, nego kod prirodno začelih trudnoća ili IVF trudnoća trećeg dana ET (5% vs. 1%).^{45,46}

Transfer samo jednog zametka krajnja je metoda za izbjegavanje multiplih trudnoća višega reda, u sluča-

jevima kada su dostupna barem dva kvalitetna embrija. Prema rezultatima četiri randomizirane i kontrolirane studije utvrđeno je da je u bolesnica s dobrom prognozom, usporedivši prijenos jednog u odnosu na dva zametka, postignuta značajna redukcija blizanačkih trudnoća (2% vs. 35%) i zadovoljavajuća stopa rađanja (28% vs. 35%).⁴⁷ Kako višeplođovi porodi i maternalne karakteristike bez utjecaja same IVF tehnike, predstavljaju glavne čimbenike u nastanku nepovoljnog perinatalnog ishoda, u skandinavskim je zemljama najprije uvedena legislativa o smanjenju broja transferiranih zametaka. Kako u Švedskoj nije bilo konsenzusa, 2002. godine je dekretom odlučeno da se kod IVF liječenja smije prenijeti samo jedan zametak, osim iznimno dva u slučajevima embrija slabije kvalitete i manje vjerojatnosti nastanka blizanaca. Uz stalni porast učestalosti prijenosa jednog zametka (25% vs. 55% vs. 73%), unatoč početnog straha i sumnji kod liječnika i bolesnica u uspješnost prijenosa jednog zametka, nisu uočene razlike u kliničkim stopama trudnoće (33,3% vs. 32,8% vs. 37,4%), a bilo je očito značajno smanjenje učestalosti blizanačkih trudnoća (22,6% vs. 16,3% vs. 6,2%).⁴⁸ Osim trenda prijenosa jednog zametka u Belgiji i skandinavskim, u ostalim zemljama zapadne Europe standardno se još uvijek prenose po dva embrija. Premda se smanjivanjem broja zametaka pri ET smanjio udio multiplih trudnoća višega reda na prosječnih 2%, ipak se učestalost blizanačkih trudnoća nakon IVF još uvijek kreće od 16% do 35%, one imaju povišen rizik perinatalnih komplikacija na koje se nadovezuju troškovi postnatalne skrbi.¹² Stoga, prema rezultatima randomiziranog i kontroliranog istraživanja, treba učiniti prijenos jednog, a ne dva zametka kod svih bolesnica u IVF postupku zbog izrazite učinkovitosti u smanjivanju blizanačkih trudnoća (0% vs. 21%). Premda je stopa zanošenja prepolovljena (21,4% vs. 40,3%), mogućnost krioprezervacije dodatnih embrija i odmrzavanja s odgođenim transferom motivira bolesnice, čime se povišuje stopa zanošenja po jednoj aspiraciji, uz izbjegavanje blizanačke trudnoće. Ipak, transferom jednog zametka u odabranoj skupini bolesnica s dobrom prognozom, nalazi se slabije izražen pad stope zanošenja (31,5%), ali uz višu blizanačku stopu (12,9%).⁴⁹ Prijenosom jednog zametka u višem stadiju utvrđeno je povoljnije zanošenje, jer su stope trudnoće znatno bolje u stadiju blastociste nego u stadiju morule (32% vs. 21,6%), gdje su se rjeđe javljale i multiple trudnoće.⁵⁰

Indukcija ovulacije je odgovorna za nastanak 40% multiplih trudnoća i poroda višega reda i stoga je važno poznavati preventivne mjere koje onemogućuju njihovu pojavu.⁵¹ U nastanku višestrukih trudnoća ključan faktor predstavlja broj folikula na dan davanja injekcije humanog korionskog gonadotropina (HCG). Na velikom istraživanju od 4062 ciklusa, prema broju folikula (>10 mm) počevši od 4–6, 7–8 i 9 i više, pripadala je veća učestalost multiplih trudnoća višega reda (5–6% vs. 14% vs. 19%). Osim toga, kao najrizičniji čimbenici u nastanku multiplih trudnoća višega reda nađeni su životna dob (<32 godine), više od 7 folikula (>10 mm)

te razina estradiola (>1000 pg/ml). U prevenciji nastanka takvih višestrukih trudnoća korisno je smanjiti dozu gonadotropina uz strogi nadzor folikulogeneze, odustajanje od daljnje stimulacije ili konverzija na IVF aspiracijom prekobrojnih folikula prije HCG.⁵² Primjena blagog protokola s GnRh antagonistima uz prijenos jednog zametka, pokazala se nadmoćnom u odnosu na standardni protokol s GnRh agonistima i dva zametka pri transferu. Prednost blagog protokola u odnosu na standardni očitovala se u značajnom smanjenju učestalosti multiplih trudnoća (0,5% vs. 13,1%) i novčanih troškova, uz slične kumulativne stope živorođenih (43,4% vs. 44,7%).^{53,54}

Liječenje

Bilo bi idealno kada bi se nastanak multiplih trudnoća višega reda spriječio boljom kontrolom indukcije ovulacije i ET, no u slučajevima izostanka uspješnih preventivnih mjera postoji veća mogućnost javljanja fetalnih, maternalnih i neonatalnih komplikacija. Da bi se kod takvih trudnoća smanjile ili potpuno uklonile nepoželjne komplikacije, primjenjuju se operacijske metode multifetalnog i selektivnog smanjenja broja plodova.

Multifetalna redukcija trudnoće (multifetal pregnancy reduction, MPR) se obično izvodi između 10. i 13. tjedna, a glavni joj je cilj da u slučajevima svake trudnoće s tri i više plodova smanji stopu spontanih pobačaja i do 24. tjedna prijevremeno rođenih te njihove posljedice.⁵⁵ I u slučajevima dvojaka MPR se može primijeniti, iako se porod dvojaka smatra još prihvatljivim, premda su trudnoća i porod kompliciraniji nego kod jednoplodnih. Ipak, prijeporna je odluka o primjeni MPR kada ne postoji medicinska indikacija, kao što je u slučajevima anamnestičkog podatka o prijevremenom porodu ili srčanoj bolesti majke.^{21,56} Prema izvješću FIGO povjerenstva iz 2006. godine, smatra se da multiple trudnoće počevši od blizanaca predstavljaju veliku opasnost za zdravlje žene i ploda. Kako je u takvih trudnoća veći rizik prijevremenog poroda te neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, bilo bi pošteno i bolje smanjiti broj trudnoća nego ne učiniti ništa.⁵⁷ Osim veće učestalosti spomenutih komplikacija, multiple trudnoće se češće nepovoljno odražavaju na obitelj glede ekonomskog, socijalnog, psihološkog i emocionalnog aspekta, što može predstavljati dodatne indikacije za MPR.⁵⁸ Prije izvođenja bilo kojeg zahvata fetalne redukcije treba ultrazvučno utvrditi je li placenta monokorionska ili multikorionska. Tradicionalna tehnika MPR injekcijom otopine KCl primjenjuje se samo kod višeplođovih trudnoća s multikorionskom posteljicom, kod koje ne postoje interfetalne vaskularne anastomoze i gdje su krvotoci međusobno odijeljeni. Naprotiv, kod monokorionskih posteljica MPR je vrlo rizična zbog interfetalnih anastomoza i zajedničke cirkulacije, tako da nakon redukcije jednog ploda postoji velika mogućnost da toksin (KCl) vitalno ugrozi i preostali fetus.⁵⁹ Uzimanje uzorka korionskog tkiva punkcijom za citogenetsku analizu koje može prethoditi MPR, omogućuje redukciju kromosomski nepravilnih fetusa, a ostavljanje zdravih. Sam

zahvat punkcije korionskog tkiva nije rizičniji od same MPR, a tek neznatno više opasniji od rane amniocenteze.⁶⁰ Tehnički se MPR izvodi kod multikorionskih trudnoća najčešće transabdominalnim ili transvaginalnim pristupom pod ultrazvučnim nadzorom, pri čemu se u najbliži fetus intrakardijalno iglom injicira 2–3 ml otopine kalijeva klorida (2 mEq KCl/mL).⁶¹ Na velikoj seriji od 1000 slučajeva nakon zahvata MPR češći su spontani pobačaji kod multiplih trudnoća višega reda (šestorci, trojci) nego blizanaca (12,9% vs. 5% vs. 2,5%). Na velikoj metaanalizi trojaka i dvojaka ($n=2240$) s MPR, u odnosu na konzervativno vođene trojke ($n=604$), znatno je povoljniji ishod trudnoće kroz parametre pobačaja do 24. tjedna (5,1% vs. 11,5%), poroda do 28. (2,9% vs. 8,4%) i 32. tjedna (10,1% vs. 20,3%), perinatalnog mortaliteta (26,6/1000 vs. 92/1000) i zdrave novorođenčadi (93% vs. 79%).⁶²

Selektivna terminacija (ST) se odnosi na postupak kod kojega se dovršava jedna ili više trudnoća s kromosomskom, strukturalnom ili genetskom anomalijom, koje su utvrđene ultrazvučnom ili invazivnom prenatalnom dijagnostikom (punkcija korionskih resica, amniocenteza). Zahvat se također primjenjuje kod letalnih anomalija jer je za neke roditelje prihvatljivije podvrći se ST nego nastaviti s trudnoćom djeteta koje će nakon poroda umrijeti. Štoviše, smatra se da u nekim slučajevima ST djeteta s anomalijom kod jednog dvojaka, postoji izgled za povoljniji ishod normalnoga fetusa. Učestalost je spontanih pobačaja nakon zahvata do 5 puta viša u multiplih trudnoća višega reda i premda je češća do 20-og tjedna nego kasnije (5,9% vs. 1,3%), ST je siguran i djelotvoran zahvat koji treba izvesti u bilo koje doba trudnoće ubrzo nakon otkrivanja anomalije.^{63,64} Tradicionalno se ST izvodi, pod kontrolom ultrazvuka, tehnički slično kao i MPR pomoću injekcije otopine KCl, samo kod bikorionskih trudnoća. No u slučaju monokorionskih trudnoća gdje zbog zajedničkog krvotoka postoji mogućnost ugrožavanja zdravoga djeteta, postoje posebne alternativne tehnike, u koje spadaju kirurški (histerotomija) i endoskopski (fetoskopija) te operacijski zahvati pod ultrazvučnim nadzorom. Najčešće su metode okludiranje pupkovine bipolarnom koagulacijom, ligiranjem, radiofrekventnom ablacijom i laserom. Ipak, unatoč najnovijih tehničkih pomagala ST je kompliciran zahvat kod monokorionskih trudnoća i predstavlja značajan rizik za prijevremeno prsnuće plodnih ovoja (15% do 20%) i letalni ishod zdravog dvojaka (10%).⁶⁵

Zaključak

Višeplođne trudnoće predstavljaju najčešću komplikaciju izvantjelesne oplodnje, koja ugrožava majku, a odražava se nepovoljnim perinatalnim ishodom zbog veće učestalosti prijevremenih poroda. Za poboljšanje zanošenja koriste se lijekovi za indukciju ovulacije, koji se smatraju najodgovornijima za nastanak multiplih trudnoća osobito višega reda. Da bi se izbjegle nepoželjne posljedice maternalnih i neonatalnih komplikacija, potrebno je indukcijom ovulacije postići visoku

stopu zanošenja IVF i uz preventivne mjere spriječiti višeplođne trudnoće, a kod izostanka povoljnog učinka primijeniti redukciju prekobrojnih ili nepravilnih trudnoća.

Literatura

1. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976;i:880–2.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;ii:366.
3. Lopata A, Johnston IHW, Houlst IJ, Speirs AI. Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. *Fertil Steril* 1980;33:117–20.
4. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981;212:681–2.
5. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004;19:490–3.
6. Assisted reproductive technology in the United States: results generated from the American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2004;81:1207–9.
7. La Sala GB, Niucera G, Gallinelli A. Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: Incidence and effect on outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:741–5.
8. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:77–80.
9. Pinborg A, Lidegard O, Freisleben L, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821–4.
10. Schieve LA, Tathman L, Peterson LB. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;101:959–62.
11. Kasum M, Grizelj V, Šimunić V. Combined interstitial and intrauterine pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998;13:1547–9.
12. Andersen AN, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004;19:490–503.
13. Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplet births: 1980–97. *Natl Vital Stat Rep* 1999;47:1–5.
14. Rebar RW, DeCherney AH. Assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:1603–4.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births – United States, 1980–1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:535–7.
16. Brinsden PR. Controlling the high order multiple birth rate: the European perspective. *Reprod Biomed Online* 2003;6:339–5.
17. Schieve LA, Meikle SF, Peterson HB. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2000;74:288–90.
18. Jain K, Boostanfar R, Slater C. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:103–6.
19. Moayeri S, Murkes D, Lathi R, Westphal I, Miliki A. Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8 years experience. *Fertil Steril* 2007;87:1028–32.
20. Jain T, Harlow BL, Hornstein MD. Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;347:50.
21. Ryan GL, Chang SH, Dokras A. The desire of infertile patients for multiple births. *Fertil Steril* 2004;81:500–3.
22. Schieve LA, Melkie SF, Ferre C. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:731–5.
23. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:1144–8.
24. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhost FM, Vermeiden VP, Wilensen WN, Wiser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study. *Hum Reprod* 2000;15:935–40.
25. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;66:105–9.
26. Verstraelen H, Guetgeluk S, Derom C. Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study. *Br Med J* 2005;331:1173–7.
27. Minakami H, Sayama M, Homma Y, Masubara S, Koike T, Uchida A. Lower risks of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. *Hum Reprod* 1998;13:2005–8.
28. Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod* 2002;8:117–28.
29. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002;17:945–8.
30. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004;103:1154–7.
31. Pinborg A, Loft A, Schmidt L. Neurological sequelae in children born after assisted conception: controlled national cohort study. *Br Med J* 2004;329:311–6.
32. Lie RT, Lyngstadass A, Orstavik KH. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by IVF methods: a meta analysis. *Int J Epidemiol* 2005;34:696–9.
33. Hansen M, Bower C, Milne E. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:328–32.
34. Shevell T, Malone FD, Vidaver J. Assisted reproductive technology with assisted pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:1039–43.
35. Neelanjana M, Sabaratnam A. Reproductive outcomes after in vitro fertilization. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2007;19:113–19.
36. Andersen AN, Goossens V, Ferrarreti AP et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756–71.
37. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. Temporal trends in multiple births after in vitro fertilization in Sweden, 1982–2001: a register study. *Br Med J* 2005;331:382–7.

38. Jain T, Missmer SA, Hornstein MD. Trends in embryo-transfer practice in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:1639–44.
39. Schieve LA, Petersen HB, Meikle SF et al. Live-birth rates and multiple risk in vitro fertilization. *JAMA* 1999;282:1832–7.
40. Templeton A, Morris JK. Reducing risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998;339:573–6.
41. Racowsky C, Combelles CM, Nureddin A et al. Day 3 or day 5 morphological predictors of embryo viability. *Reprod Biomed Online* 2003;6:323–7.
42. Kahraman S, Bahce A, Samli H et al. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2000;15:2003–7.
43. Racowsky C. High rates of embryonic loss, yet high incidence of multiple births in human ART: is this paradoxical? *Theor Gynecology* 2002;57:87–92.
44. Crinity A, Thyer A, Chow G et al. Elective single transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates. *Fertil Steril* 2005;84:1613–8.
45. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage stage transfer 2003;79:503–8.
46. Tagawa M, Matoba S, Narita M, Saito N, Nagai T, Imai K. Production of monozygotic twin calves using the blastomere separation technique and Well of the Well culture system. *Theor Gynecology* 2008;69:574–82.
47. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005;20:2681–90.
48. Saldeen P, Sundstroem P. Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? *Hum Reprod* 2005;20:4–8.
49. Montfoort APA, Fiddlers AAA, Jansen MJ et al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:338–43.
50. Papanikolaou EG, Cams M, Kolibianakis EM et al. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage stage embryos. *N Engl J Med* 2006;354:1139–43.
51. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA et al. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997–2000. *Pediatrics* 2003;111:1159–63.
52. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY et al. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: Results 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2005;83:671–83.
53. Heijnen EMEW, Ejkmans MJC, De Clerk C et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilization: a randomized non-infertility trial. *Lancet* 2007;369:743–9.
54. Polinder S, Heijenen EMEW, Macklon NS et al. Cost effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term birth as the primary endpoint. *Hum Reprod* 2008;23:316–23.
55. Setihes L, Audibert F, Dommergues M, Descamps P, Frydman R, Mahieu-Caputo D. Multifetal pregnancy reduction: indications, technical aspects and psychological impact. *Presse Med* 2008;37:295–306.
56. Stone J, Eddleman K, Lynch L, Berkowitz RL. A single center experience with 1000 consecutive cases of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1163–8.
57. Ethical recommendations on multiple pregnancy and multifetal reduction. FIGO Committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92:331–2.
58. Ellison MA, Hall JE. Social stigma and compound losses: quality-of-life issues for multiple-birth families. *Fertil Steril* 2003;60:405–9.
59. Alaphathanasiadis AP, Zafarakas M, Tarlatzis BC et al. Multifetal pregnancy reduction in pregnancies with a monochorionic component. *Fertil Steril* 2005;83:474–9.
60. Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Chorionic villus sampling before multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1078–84.
61. Evans MI, Dommergues M, Timor-Tritsch L et al. Transabdominal versus transcervical and transvaginal multifetal pregnancy reduction: international collaborative experience of one thousand cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:902–9.
62. Wimalasundera RC, Trew G, Fisk NM. Reducing the incidence of twins and triplets. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:309–14.
63. Eddleman KD, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1168–72.
64. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:893–6.
65. Rustico MA, Baietti MG, Coviello D et al. Managing twins discordant for fetal anomaly. *Prenat Diagn* 2005;25:766–71.

Članak primljen: 07. 10. 2008.; *prihvaćen:* 27. 11. 2008.

Adresa autora: Doc. dr. sc. Miro Kasum, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb